

Gynäkologische Endokrinologie 2013 ·
11:264–271
DOI 10.1007/s10304-013-0565-3
Online publiziert: 31. Oktober 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Redaktion
M. Birkhäuser, Basel

P. Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Inselspital Bern, Schweiz

Osteoporose in der späteren Postmenopause

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert und mit einer vermehrten Knochenbrüchigkeit assoziiert ist. Die WHO-Klassifikation unterscheidet, basierend auf der Knochendichtemessung (T-Wert), eine Osteopenie als Vorstufe der Osteoporose (T-Wert -1 bis $-2,5$) und Osteoporose (T-Wert $\leq -2,5$). Unter manifester Osteoporose versteht man das Auftreten von mindestens einer Fraktur als Folge der Osteoporose.

Epidemiologie

Die Osteoporose zählt zu den sog. Volkskrankheiten. Frauen sind aufgrund des Menopausen-bedingten Östrogenabfalls am häufigsten von ihr betroffen. Die 4 wichtigsten klinischen osteoporotischen Frakturen sind die an Hüfte, Wirbelkörper, distalem Radius und proximalem Humerus. Jede Fraktur erhöht dabei das Risiko für eine Folgefraktur [1]. Das Lebenszeitrisiko für eine osteoporotische Fraktur beträgt für eine 50-jährige Frau 40–50% [2, 3, 4]. Ab dem 50. Lebensjahr verdoppelt sich das Risiko für osteoporotische Frakturen alle 7 bis 8 Jahre. Zwei Drittel der Frakturen treten nach dem 75. Lebensjahr auf [5]. Das Durchschnittsalter für vertebrale Frakturen bei Frauen liegt in den 70ern, das der Hüftfraktur bei 82 Jahren [6]. Das Krankheitsbewusstsein ist bei Frauen mit Osteoporose gering [7], was ein zusätzlicher Grund für die Anzahl an unterdiagnostizierten bzw. untertherapierten Frauen ist.

Klinik

Charakteristische Symptome der Osteoporose fehlen häufig vor der ersten Fraktur. Aufgrund der pathologisch gesteigerten Frakturbereitschaft können Spontanfrakturen auftreten. Mögliche Folgen sind eine Rundrücken- und Buckelbildung sowie Reduktion der Körpergröße (>3 – 4 cm) mit der Ausbildung von tannenbaumartigen Hautfalten am Rücken durch Zusammensinken von Wirbelkörpern (WK). Zu den Langzeitfolgen von Frakturen zählen eine Einschränkung der Lebensqualität, akute und chronische Schmerzen, funktionelle Einschränkungen, Zunahme von Refluxbeschwerden, erhöhte Bereitschaft für weitere Frakturen, Neigung zur Obstipation und Atembeschwerden sowie eine erhöhte Mortalität.

Diagnostik

Eine Diagnostik wird bei allen Personen, bei denen anhand klinischer Risikofaktoren (■ Tab. 1) ein erhöhtes Frakturrisiko zu erwarten ist, und beim Vorliegen sekundärer Ursachen für eine Osteoporose empfohlen [3].

■ **Die Risikofaktoren für Osteoporose sollen mindestens 1-mal jährlich erfasst werden.**

Die Diagnostik umfasst Anamnese und klinische Beurteilung, konventionelles Röntgen, Densitometrie, Labor und die Evaluation des Frakturrisikos mittels FRAX®.

Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Rahmen der Anamnese werden Allgemeinzustand, Beschwerdebild, Risikofaktoren (■ Tab. 1), Fraktur- und Sturzanamnese, Krankheiten oder Medikamente mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel oder auf Stürze erfasst. Die körperliche Untersuchung umfasst die Erhebung von Körpergröße und -gewicht (BMI kg/m^2), Beurteilung des Sturzrisikos per „Short Physical Performance Battery“ oder Einzeltests wie „Timed-up-and-go“, „Chair-rising-Test“ und Tandemmanöver (Testablauf s. [3]).

Bildgebung

Konventionelle Röntgendiagnostik

Die konventionelle Röntgendiagnostik ist nach wie vor Mittel der Wahl zum Nachweis frakturbedingter Deformierungen und wird im Rahmen der differenzialdiagnostischen Abklärung eingesetzt. Die Diagnose einer Osteoporose kann jedoch mit ihr nicht gestellt werden. Eine Röntgenaufnahme der BWS und LWS in 2 Ebenen ist indiziert bei akutem, umschriebenem Rückenschmerz, chronischem, bisher nicht abgeklärtem Rückenschmerz sowie ggf. beim Vorliegen von mehr als einem klinischen Risiko für Wirbelkörperfrakturen (hohes Alter, Größenverluste seit dem 25. Lebensjahr um mehrere Zentimeter oder ≥ 2 cm bei Verlaufsuntersuchungen, Rippen-Becken-Abstand <2 cm, niedrige Knochendichte, periphere Vorfrakturen; [3]). Frische Wirbelkörperbrüche sind in der Frühphase allerdings radiologisch oft nicht eindeutig nachweisbar. Als Al-

Tab. 1 Risikofaktoren für ein erhöhtes Frakturrisiko und Indikation für eine diagnostische Intervention. (Nach [8])

Frauen	<50 Jahre	50 bis 60 Jahre	>60 Jahre
Wirbelfraktur(en)	^b (D)	^b (A)	^b (A)
Orale Glukokortikoide >5,0 mg/Tag ^c Prednisolonäquivalent >3 Monate	^b (A)	^b (A)	^b (A)
Cushing-Syndrom	^b (B)	^b (B)	^b (A)
Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)	^b (B)	^b (B)	^b (B)
Hypogonadismus (auch vorzeitige Menopause <42 Jahre)	^b (D)	^b (B)	^b (B)
Therapie mit Glitazonen		^b (D)	^b (A)
Nichtvertebrale Fraktur(en) >50 Jahre		^a	^b (A)
Therapie mit Aromatasehemmern		^a	^b (A)
Rheumatoide Arthritis		^a	^b (A)
Proximale Femurfraktur eines Elternteils			^b (A)
Epilepsie/Antiepileptika			^b (A)
Untergewicht (BMI <20)			^b (A)
Nikotinkonsum			^b (A)
Multiple Stürze (mehr als 1-mal in den letzten 12 Monaten)			^b (A)
Immobilität (kann ohne fremde Hilfe nicht ins Freie)			^b (A–B)
Diabetes mellitus Typ I			^b (A)
TSH-Wert <0,3 mU/l			^b (B)

A, B, C, D: Evidenzgrade (A sehr gut bis D schlecht). ^aEinzelfallentscheidung. ^bIndikation für diagnostische Intervention (DXA, evtl. zusätzliche Laboruntersuchungen) aufgrund erhöhten 10-Jahres-Frakturrisikos >20% an Wirbelkörpern und proximalem Femur. ^cInternational unterschiedliche Dosisgrenzwerte je nach Fachgesellschaft.

Tab. 2 Densitometrische Klassifikation der Osteoporose nach WHO

Knochendichtebefund	T-Wert
Normal	>–1
Osteopenie	–1 bis –2,5
Osteoporose	<–2,5

Tab. 3 Laborchemische Differenzialdiagnostik bei Osteoporose. (Mod. nach [3, 8])

Laborparameter	Fragestellung
Differenziertes Blutbild	Hämatologische Pathologien
Blutbild, BSG/C-reaktives Protein	↑ DD entzündliche Ursachen von WK-Deformitäten und Malignome
Serumkalzium	↑ HPT 1° oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie ↓ HPT 2°, Malabsorption
Serumphosphat	↑ Renaler HPT 2°, Niereninsuffizienz Grad IV ↓ Non-renaler HPT 2°, Malabsorption
Alkalische Phosphatase (AP)	↑ Osteomalazie
γ-GT	DD einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung
Serumkreatinin und eGFR	↓ Renale Osteopathie
Serumeiweißelektrophorese	Hinweise für multiples Myelom
TSH	Hyperthyreose: <0,3 mU/l endogen oder durch Thyroxinmedikation bedingt
25(-OH)-Vitamin D3 bei Hypo-, Hyperkalzämie, Verdacht auf Mangelernährung	Vitamin-D-Mangel
Intaktes PTH bei Hypo-, Hyperkalzämie	DD HPT 1°, HPT 2°, Tumورhyperkalzämie
FSH bei Amenorrhö der Frau vor dem mittlerem Menopausenalter (51. Lebensjahr)	Vorzeitige Menopause vs. andere Ursachen für Hypogonadismus
Tryptase (evtl.)	Verdacht auf Mastozytose
Knochenresorptionsmarker (evtl.)	Evaluation Knochenumbaurate

HPT 1° primärer Hyperparathyreoidismus, HPT 2° sekundärer Hyperparathyreoidismus, DD Differenzialdiagnose, WK Wirbelkörper, BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit, eGFR errechnete Kreatinin-clearance (ml/min; z. B. Cockcroft-Gault-Formel), PTH Parathormon, FSH follikelstimulierendes Hormon.

ternative steht das sog. vertebrale Fraktur-assessment (VFA) mittels Densitometrie (DXA) zur Verfügung. Es ist kostengünstiger und mit einer niedrigeren Strahlenexposition, aber geringeren Bildqualität verbunden. Das VFA eignet sich auch für die Verlaufskontrolle (z. B. Erfassen neuer Frakturen, Verschlechterung vorbestehender Frakturen). Eine Skelettszintigraphie ist bei Verdacht auf Malignom wegweisend (Ausnahme: Verdacht auf multiples Myelom; hier zuerst MRI).

Densitometrie

Die Densitometrie per Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA)-Messung wird an der LWS (Mittelwert der beurteilbaren Wirbel L1–L4), am Gesamtfemur und am Femurhals (Einzelmessung oder Mittelwert aus Femur links und rechts) durchgeführt. Für die Abschätzung des 10-Jahres-Frakturrisikos ist der niedrigste Wert von LWS, Femurhals und Gesamtfemur ausschlaggebend. Die densitometrische Klassifikation der Osteoporose erfolgt nach WHO (gilt nur für die DXA-Messung der Wirbelsäule oder des proximalen Femurs; **Tab. 2**). Als Referenzwert gilt der Mittelwert junger Erwachsener (T-Wert). Ein 10%iger Knochendichteverlust entspricht in etwa –1 Standardabweichung (SD) beim T-Wert. Der Z-Wert vergleicht die gemessene Knochendichte mit der eines gesunden, altersgleichen Kollektivs. Ein normaler Z-Wert (>–1) zeigt an, dass die

Knochendichte alterstypisch ist. Bei der Indikationsstellung einer Therapie spielt er eine untergeordnete Rolle.

Allgemein kann formuliert werden, dass eine Knochendichtemessung per DXA indiziert ist, wenn

- niedrig-traumatische Frakturen bereits aufgetreten sind,
- relevante Risikofaktoren vorliegen (Alter >65 Jahre [9], BMI <20 kg/m², Schenkelhalsfraktur bei erstgradig Verwandten, fortgesetzter Nikotin- und Alkoholkonsum) oder
- bei sekundären Osteoporoseursachen (länger dauernde Steroidtherapie, Hypogonadismus inklusive Climacterium praecox, primärer Hyperparathyreoidismus etc).

Diese Indikationen entsprechen jedoch nicht automatisch einer Pflichtleistung der Gesetzlichen Krankenkassen zur Übernahme der DXA-Kosten. Sie sind länderspezifisch verschieden.

Bei multiplen typischen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen im Röntgen oder frischen pertrochantären Frakturen ist z. B. bei multimorbiden Patienten oder messtechnischen Schwierigkeiten ein Verzicht auf eine Knochendichtemessung vor einer Therapieeinleitung möglich.

Sonstiges

Der quantitative Ultraschall (QUS) der Ferse kann das Risiko osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen (Hüftfrakturen, Wirbelfrakturen, nicht-vertebrale Frakturen) voraussagen. Die Prädiktion des Frakturrisikos per QUS ist unabhängig von jener der DXA. Für die Diagnosestellung, Therapieindikation und Verlaufskontrolle kann der QUS der Ferse jedoch aufgrund unzureichender Validierung nicht verwendet werden [3].

Labordiagnostik

Hauptziel der Laboruntersuchung ist der Ausschluss bzw. Nachweis der häufigsten sekundären Osteoporoseursachen und anderer Osteopathien.

Eine Laboruntersuchung ist indiziert bei:

- Frakturen nach Bagateltraumen [3, 8],

Gynäkologische Endokrinologie 2013 · 11:264–271 DOI 10.1007/s10304-013-0565-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

P. Stute

Osteoporose in der späteren Postmenopause

Zusammenfassung

Osteoporose zählt zu den Volkskrankheiten. Jede zweite Frau ab 50 Jahren erleidet eine osteoporotische Fraktur. Die meisten Frakturen treten in der späten Postmenopause bzw. im Senium auf. Die Diagnostik umfasst die Anamnese, klinische Untersuchung, Bildgebung (Densitometrie, konventionelles Röntgen) und Labordiagnostik. Die Berechnung des 10-Jahres-Frakturrisikos mithilfe von FRAX® unterstützt die individuelle Entscheidungsfindung für die Empfehlung einer knochenspezifischen Therapie. Allerdings besitzt FRAX® im deutschsprachigen Raum nicht überall den gleichen Stellenwert. Die Therapie beginnt mit präventiven Basismaßnahmen (Vitamin D, Kalzium, proteinrei-

che Ernährung, körperliche Bewegung). Daneben stehen verschiedene knochenspezifische Therapien zur Verfügung: Bisphosphonate, Strontiumralenat, Denosumab und rekombinantes Parathormon. Die Hormontherapie und SERMs spielen in dieser Altersgruppe eine untergeordnete Rolle. Das Monitoring richtet sich nach der gewählten Intervention.

Schlüsselwörter

Dachverband Osteologie (DVO)-Leitlinie · Monitoring · 10-Jahres-Frakturrisiko · Knochenspezifische Therapie · Osteoporotische Fraktur

Osteoporosis in late menopause

Abstract

Osteoporosis is widespread disease. One in two women after age 50 will suffer from an osteoporotic fracture. Most fractures occur in late postmenopause. Diagnostic procedures include personal and family history, physical examination, imaging (bone densitometry and X-ray) and laboratory work-up. Fracture risk assessment with FRAX® supports individualized decision making for bone-specific treatment recommendations. However, FRAX® does not have the same significance across German speaking countries. Osteoporosis treatment involves preventive recommendations (e.g. vitamin D, calcium, protein-rich nutrition and physical activity) and bone-

specific pharmacotherapy, such as bisphosphonates, strontium ralenate, denosumab and recombinant parathormone. Menopausal hormone therapy and selective estrogen receptor modulators (SERMs) do not play a major role in treatment for this age group and follow-up procedures depend on the treatment chosen.

Keywords

Dachverband Osteologie (DVO) guidelines · Monitoring · Fracture risk 10-year · Osteoporotic fractures · Bone-specific treatment

- Hinweise für eine sekundäre Grunderkrankung aus Anamnese und/oder klinischer Untersuchung [3, 8],
- T-Wert <−2 in der DXA-Messung [3].

Die Laboruntersuchung umfasst die in **Tab. 3** aufgeführten Parameter.

Biochemische Parameter des Knochenmetabolismus im Urin und/oder Blut werden aufgrund mangelnder Standardisierung nicht generell im Rahmen der Routinediagnostik empfohlen. Sie werden jedoch zum Teil zur Therapiekontrolle eingesetzt: als Marker der Knochenresorption (Osteoklastenaktivität), z. B. Pyridinium Crosslinks i. S. und

als Marker des Knochenbaus (Osteoblastenaktivität), z. B. Osteocalcin i. S.

Evaluation des Frakturrisikos per FRAX®

Der von der WHO entwickelte Algorithmus (FRAX®, WHO Fracture Risk Assessment) schätzt das absolute 10-Jahres-Risiko für Frakturen des proximalen Femurs und das 10-Jahres-Risiko für weitere schwere Frakturen (Hüfte, Wirbelsäule, distaler Radius, proximaler Humerus; <http://www.shef.ac.uk/FRAX>; [10]). Die Evaluation des 10-Jahres-Frakturrisikos mit FRAX® basiert auf dem Alter und den folgenden Risikofaktoren: bereits erlittene

Tab. 4 Indikation für eine spezifische Pharmakotherapie in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter und weiteren Risikofaktoren. (Nach [3])

Lebensalter (Jahre)	T-Wert (nur anwendbar auf DXA-Werte)				
Frau	–2,0 bis –2,5	–2,5 bis –3,0	–3,0 bis –3,5	–3,5 bis –4,0	<–4,0
<60	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60–65	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65–70	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70–75	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

DXA Dual-X-Ray-Absorptiometrie.

Tab. 5 Interventionsschwelle in Abhängigkeit vom absoluten 10-Jahres-Frakturrisiko. (Nach [8])

Alter (Jahre)	Absolutes Frakturrisiko (FRAX®; %)
50	≥10
60	≥15
70	≥30
80	≥40

Tab. 6 Wirksamkeit der spezifischen medikamentösen Therapie. (Nach [8])

Wirkstoff	Wirbelkörperfrakturen	Nichtvertebrale Frakturen	Hüftfrakturen
Alendronat	A	A	A
Ibandronat	A	A#	Nae
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Calcitonin	A	Nae	Nae
Calcitriol	A	Nae	Nae
Raloxifen	A	Nae	Nae
Strontium Ralenat	A	A	A#
Denosumab	A	A	A
Tereparatid	A	A	Nae
HRT	A	A	A

A Evidenzgrad, **Nae** nicht adäquat evaluiert, # nur in Untergruppen von Patienten (Post-hoc-Analysen), **HRT** Hormonersatztherapie.

ne Fraktur, proximale Femurfraktur eines Elternteils, Nikotin- und Alkoholkonsum, Body-Mass-Index (BMI) ≤20, Glukokortikoidtherapie, rheumatoide Arthritis und andere sekundäre Ursachen für Osteoporose. Ein Vorteil von FRAX® ist, dass es bis zum heutigen Zeitpunkt das beste Tool darstellt, das leicht erfassbare Risikofaktoren berücksichtigt, für beide Geschlechter zulässig ist und weltweit validiert wurde.

Für Fälle mit großer Diskrepanz zwischen den T-Scores am Schenkelhals und an der LWS wurde ein Korrekturfaktor errechnet [11]. In den kanadischen Guidelines wird dazu ein Beispiel zitiert [12]. Eine 70 Jahre alte Frau mit einer Schenkelfraktur bei der Mutter in ihrer Familien-

anamnese, einem BMI von 22 kg/m² und einem T-Score von –2,2 SD am Schenkelhals hat nach FRAX® ein Frakturrisiko von 19% (kanadischer Algorithmus, [12]). Mit einem T-Score von –3,5 SD an der LWS wird nun erwartet, dass das tatsächliche, gemäß einer kanadischen Population mit unterschiedlicher BMD (Knochendichtewert) an Femur und an LWS ermittelte Risiko höher liegt als 19% [12], vermutlich über der Behandlungsschwelle von 20%. Die dazu errechnete Faustregel besagt, dass jeder als T-Score-Einheit ausgedrückte Unterschied (±1 SD) der BMD einer Veränderung des Frakturrisikos um 10% entspricht. Somit kann das nach FRAX® errechnete Risiko bei einer größe-

ren Diskrepanz für eine „major fracture“ für jede gerundete T-Score-Differenz zwischen LWS und Schenkelhals um 1/10 erhöht oder gesenkt werden [11, 12, 13].

» FRAX® und Knochendichtemessung per Densitometrie sollten komplementär wirken

Die Einschränkungen von FRAX® sind z. B., dass es nur bei unbehandelten Patienten angewendet werden kann (Ausnahme: Gabe von Kalzium und Vitamin D) und die Wirbelsäule nicht mitbeurteilt wird. Erhöhte Knochenabbaurate, Stürze und eingeschränkte Mobilität werden ebenfalls nicht berücksichtigt. Es ist nur ab Alter ≥45 Jahren anwendbar. Dieses Tool beantwortet auch nicht die Frage, ab welchem Risiko eine spezifische „Antifrakturbehandlung“ verordnet werden kann und soll, da hierfür länderspezifische Kosteneffektivitätsmodellierungen notwendig sind. Während FRAX® eine quantifizierte und länderspezifisch validierte Gewichtung von Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen mit/ohne Knochendichtewert (BMD) als 10-Jahres-Frakturrisiko angibt, werden in der DVO-Leitlinie diese Faktoren kategorisiert, was z. B. zu einer Anhebung des DXA-Schwellenwerts zur Intervention führt. Der Stellenwert von FRAX® ist im deutschsprachigen Raum unterschiedlich. Beispielsweise orientiert sich die Schweiz eher an FRAX® [8], Deutschland jedoch am DVO-Stufenmodell [3]. Dabei sollen FRAX® und die Knochendichtemessung per Densitometrie (DXA) nicht alternativ, sondern komplementär wirken mit dem Ziel der weiteren Erhöhung des prädiktiven Wertes der DXA-Messung bezüglich des Frakturrisikos.

Therapie

Nichtmedikamentöse Prävention von osteoporosebedingten Frakturen

Vitamin-D3-Supplementation

Die Übersichtsarbeit von M. Birkhäuser [14] bietet einen guten Überblick über die aktuelle Diskussion um das „Wundervitamin“ D₃. Etwa 50–70% der erwachsenen

Tab. 7 Pharmakotherapie der postmenopausalen Osteoporose: Dosierung, Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Wirkstoff	Dosierung	Nebenwirkung	Kontraindikation
Alendronat (Bisphosphonat; [15, 16])	10 mg/Tag oral 70 mg/Woche oral (z. T. mit Colecalciferol)	Ösophagitis, leichte Hypokalzämie und Hypophosphatämie, Vorhofflimmern (inkonsistente Datenlage), Kiefernekrose ^a (sehr selten), atypische subtrochantäre Fraktur (sehr selten), Glieder-, Knochen-, Gelenkschmerzen (meist passager)	Ösophaguserkrankung, Unfähigkeit, mindestens 30 min aufrecht zu stehen oder zu sitzen, Hypokalzämie, Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz Stadium III (teilweise), IV + V (Kreatinin-Clearance <35 ml/min)
Risedronat (Bisphosphonat; [16, 17])	5 mg/Tag oral 35 mg/Woche oral (z. T. mit Kalzium, Colecalciferol)	Diarrhö, Obstipation, Bauchschmerzen, Kiefernekrose ^a (sehr selten), Glieder-, Knochen-, Gelenkschmerzen (meist passager)	Hypokalzämie, Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz Stadium IV + V (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), Ösophaguserkrankung, Unfähigkeit, mindestens 30 min aufrecht zu stehen oder zu sitzen Risedronat + Kalzium zusätzlich: Hypokalzämie, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Nephrolithiasis
Ibandronat (Bisphosphonat)	150 mg/Monat oral 3 mg/Quartal i.v.	Akute-Phase-Reaktion, Kiefernekrose ^a (sehr selten)	Hypokalzämie, Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz Stadium IV + V (Kreatinin-Clearance <30 ml/min)
Zolendronat (Bisphosphonat)	5 mg/Jahr i.v.	Akute-Phase-Reaktionen, Vorhofflimmern (inkonsistente Datenlage), Kiefernekrose ^a (sehr selten)	Siehe Ibandronat
Strontiumralenat (Erdalkalimetall; [18]) (Zulassung in D und A, aber nicht in CH)	2 g/Tag oral	Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, DRESS-Syndrom (sehr selten), Hautveränderungen	Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz Stadium IV + V (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), Vorsicht bei erhöhtem VTE-Risiko
Denosumab (Biologikum; [19])	60 mg/Halbjahr s.c.	Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischialgie, Hautausschlag, Gliederschmerzen, Obstipation, Kiefernekrose ^a (selten)	Schwangerschaft, Stillzeit, Hypokalzämie, Niereninsuffizienz Stadium IV + V (Kreatinin-Clearance <30 ml/min)
Parathyroidhormon (PTH 1-84; Parathormon)	100 µg/Tag s.c. (maximale Therapie-dauer 24 Monate)	Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel	Hyperkalzämie, Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz Stadium IV + V (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), metabolische Knochenkrankungen (z. B. Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose, ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase, hochgradig eingeschränkte Leberfunktion, vorausgegangene Strahlentherapie des Skeletts
Teriparatid (rhPTH 1-34; Parathormon; [20])	20 µg/Tag s.c. (maximale Therapie-dauer 24 Monate)	Gliederschmerzen	Siehe Parathyroidhormon (PTH 1-84), zusätzlich maligne Skeletterkrankungen/Knochenmetastasen, Vorsicht bei derzeit oder vor kurzem bestehender Urolithiasis, Anwendung bei Niereninsuffizienz bis Stadium III nur, wenn keine endogene PTH-Erhöhung

D Deutschland, A Österreich, CH Schweiz, VTE venöse Thromboembolie, PTH Parathormon. ^aAnmerkung zur Kiefernekrose: Die meisten Fälle von Kiefernekrosen ereigneten sich bei Patienten mit Malignomen, die mit Bisphosphonaten im Rahmen einer onkologischen Therapie behandelt wurden. Derzeitige Risikoschätzungen für eine Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose bei osteoporotischen Patienten betragen <1 pro 100.000 Personenjahre. Die Mehrheit der Fälle ereignete sich nach einer Zahnextraktion [16]. Weitere Risikofaktoren sind Zahnimplantat, schlecht angepasster Zahnersatz, Glukokortikoide, Nikotinabusus und Zahnerkrankung.

Europäer sind mit Vitamin D unterversorgt. Weniger als 5% erreichen den heute für eine optimale Fraktur und Sturzprävention empfohlenen 25-OH-D3-Zielwert von 75 nmol/l (30 ng/ml) i. S. Ein schwerer VitaminDMangel lässt sich durch die meist empfohlene, mindestens 30minütige tägliche Sonnenlichtexposition von Gesicht und Armen nicht vermeiden. Gleiches gilt für die „normale“ Ernährung: Um auf 800 IE Vitamin D pro Tag zu kommen, wären täglich 2 Portionen fetter Fisch erforderlich. Bei der Mehrzahl der älteren Menschen ist daher eine Supplementation mit Vitamin D unumgänglich, vor allem da der Bedarf an Vitamin D mit dem Alter zunimmt. Der geschätzte mittlere VitaminD-Bedarf für einen 25OH-D3-Serumspiegel von 75 nmol/l (30 ng/ml) beträgt bei älteren Erwachsenen 800–1000 IE/Tag Vitamin D. Bei adipösen oder bereits osteoporotischen Personen und bei solchen mit Malabsorption muss die Dosis u. U. bis auf 2000 IE/Tag angehoben werden. Gleiches gilt für ältere Patienten, wenn diese ans Haus gebunden sind.

► **Die heute empfohlenen Vitamin-D-Dosen betragen alters- und risikoabhängig 800–2000 IE/Tag.**

Die Supplementation mit 700–1000 IE/Tag Vitamin D verbessert neben dem Knochenstoffwechsel auch die Muskelkraft in den unteren Extremitäten und vermindert dadurch das bei Vitamin-D-Mangel erhöhte Sturzrisiko bei älteren Personen um 20%. Eine tägliche, wöchentliche oder monatliche Gabe äquivalenter Dosen resultiert in einem vergleichbaren Anstieg des 25OH-D3-Serumspiegels. Eine Tagesdosis von 800 IU entspricht einer Wochendosis von 5600 IU bzw. einer Monatsdosis von 24.000 IU. Effektiv ist ebenfalls eine Gabe von 100.000 IE Vitamin D alle 4 Monate, während die jährliche orale Verabreichung von 500.000 IU keine Frakturreduktion bewirkt, sondern sogar das Risiko für Stürze und Knochenbrüche erhöht. Die Gründe für diese Diskrepanz sind noch unklar. Vor allem bei erhöhtem Frakturrisiko sollte durch die Bestimmung von 25OH-D3 i. S. 3 Monate nach Therapiebeginn kontrolliert werden,

ob der angestrebte Zielwert von 75 nmol/l (30 ng/ml) erreicht worden ist.

Kalziumsupplementation

Eine Zufuhr von insgesamt 1000–1200 mg/Tag genügt in der Regel und sollte nicht überschritten werden. Für eine totale Kalziumzufuhr von >1500 mg/Tag ist kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen. Meist kann dieses Ziel mit der Ernährung und kalziumreichem Trinkwasser erreicht werden. Eine zusätzliche Supplementation ist nur dann indiziert, wenn Kalzium nicht in ausreichender Menge mit der Nahrung aufgenommen wird. Es gibt Hinweise, dass eine exzessive Kalziumaufnahme vor allem bei Niereninsuffizienz mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht [14].

Weitere Maßnahmen

Weitere präventive Maßnahmen umfassen die ausreichende Zufuhr von Vitamin B₁₂ und Folsäure sowie eine genügende Eiweißzufuhr (≥1 g/kg Körpergewicht) mit der Ernährung. Eine regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern, ist neben einer Sturzprophylaxe anzustreben. Risikofaktoren wie Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum sollten vermieden werden, genauso wie auch, sofern möglich, die Anwendung von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflussen (Glukokortikoide, Antiepileptika, suppressive Schilddrüsenhormontherapie u. a.). Der präventive Einsatz einer Hormontherapie spielt in der späten Postmenopause keine Rolle.

Spezifische Osteoporosetherapie

Im Folgenden liegt der Fokus auf der Behandlung der Osteoporose in der späten Postmenopause bzw. im Senium (>65. Lebensjahr).

Länderspezifische Indikation

Bisher wurden die Indikation und die Zulassung einzelner Präparate für eine spezifische Therapie am T-Wert der Knochendichtemessung festgemacht. Dies führt jedoch zu einer relativen Übertherapie vor allem der jüngeren Frauen, die trotz der Diagnose Osteoporose in der Bildgebung aufgrund ihres Alters ein niedrigeres

Frakturrisiko aufweisen als ältere Frauen mit dem gleichen T-Wert. Um den Faktor Alter mit einzubeziehen, wurden verschiedene mathematische Modellierungen vorgenommen. Die Behandlungs- oder Interventionsschwelle hängen vom jeweiligen nationalen Gesundheitssystem sowie den verfügbaren Ressourcen ab und sind daher länderspezifisch.

Gemäß der in Deutschland gültigen DVO-Leitlinie gelten folgende Indikationen [3]:

- Wirbelkörper (WK)-Frakturen: singuläre WK-Fraktur 2. oder 3. Grades (Höhenreduktion um 25–40% bzw. >40%) oder multiple WK-Frakturen 1. bis 3. Grades, unabhängig vom Lebensalter, wenn gleichzeitig ein T-Wert ≤−2,0 vorliegt,
- niedrige Knochendichte in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter und weiteren Risikofaktoren (■ Tab. 4).

Eine Anhebung der Therapiegrenze um +0,5 T-Werte (d. h. z. B. auf −2,5 statt bei −3,0) ist bei einem der folgenden Risikofaktor und um +1,0 T-Werte (d. h. z. B. auf −2,0 statt bei −3,0) bei mehr als 2 der folgenden Risikofaktoren möglich: periphere Fraktur nach dem 50. Lebensjahr, singuläre WK-Fraktur 1. Grades, proximale Femurfraktur eines Elternteils, multiple Stürze, Immobilität, Nikotinkonsum, deutlicher Knochendichteverlust (≥5%) am Gesamtfemur innerhalb von 2 Jahren, Knochenstoffwechselparameter im 1. Quartil (Einzelfallentscheidung), subklinischer Hyperkortisolismus, primärer Hyperparathyreoidismus (konservativ behandelt), Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz, TSH <0,3 mU/l (falls nicht behebbar), Epilepsie, Diabetes mellitus Typ I, rheumatoide Arthritis, Billroth-II-Operation/Gastrektomie und Aromatasehemmertherapie.

In der Schweiz ist die traditionelle Behandlungsindikation durch das Vorliegen einer Fragilitätsfraktur oder durch einen T-Score <2,5 an LWS oder Femur gegeben. Diese starren Limite berücksichtigt allein die Indikation zur Kostenübernahme durch die Krankenkassen, aber nicht das Alter der Patientin als maßgeblichen Faktor zur Entscheidungsfindung. Deshalb wird von der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) al-

ternativ bei Frauen ohne vorbestehende Frakturen eine medikamentöse Therapie nur dann empfohlen, wenn das geschätzte absolute 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht (Frakturschwelle; ■ Tab. 5, [8]). Damit kann vor allem eine Überbehandlung von älteren Patientinnen verhindert werden, bei denen beim Nachweis einer densitometrisch definierten Osteoporose (T-Score $<-2,5$) nicht zwingend eine pharmakologische Intervention notwendig ist. Andererseits wird die Behandlungsnotwendigkeit einer jüngeren postmenopausalen Frau mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko (aber „lediglich“ osteopenen Mineralgehaltswerten) miterfasst.

Spezifische Pharmakotherapie

Zu den wichtigsten Pharmakotherapien der Osteoporose in der späten Postmenopause bzw. im Senium zählen:

- Bisphosphonate: Hemmung der Mineralisation der Knochensubstanz und der Osteoklasten,
- Strontiumranelat (Erdalkalimetall): kalzिमimetischer Effekt am Kationen-Sensing-Rezeptor, stimuliert Osteoblasten und hemmt Osteoklasten,
- Denosumab (Biologikum): humaner monoklonaler Antikörper, der im Knochenstoffwechsel die Effekte von Osteoprotegerin imitiert. Als ein IgG2-anti-RANKL-Antikörper mit sehr hoher RANKL Affinität hemmt er dessen Interaktion mit RANK,
- Teriparatid: rekombinantes humanes Parathormonfragment (PTH 1-84, rhPTH 1-34).

In der späten Postmenopause bzw. im Senium spielen die Hormontherapie bzw. selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) keine bzw. eine untergeordnete Rolle. Weitere Medikamente mit jedoch geringerem Evidenzgrad für die Senkung von Wirbelkörperfrakturen sind Alfacalcidol, Calcitonin, Etidronat, Fluoride und Nandrolon-Decanoat. Eine periphere Fraktursenkung ist für diese Präparate mit Ausnahme von Alfacalcidol nicht belegt. Indikationen für die Verordnung sind die Unverträglichkeit gegen Präparate des ho-

hen Empfehlungsgrads (■ Tab. 6) oder die Patientenpräferenz. Bei der Präparatewahl spielen neben der Wirksamkeit bezüglich Frakturprävention auch andere Faktoren eine Rolle. Hierzu zählen Kosten, Applikationsmodus, Sicherheit und Verträglichkeit (■ Tab. 7).

Verlaufskontrolle

Alleinige Basistherapie

Sofern keine Indikation für eine knochen-spezifische Therapie vorliegt, ist folgendes Monitoring zu empfehlen [3]:

- Überprüfung der patientenspezifischen Risikofaktoren in individuell festgelegten Intervallen,
- ausführliche Reevaluierung nach 2 Jahren, besser nach 1 Jahr,
- Erfassen von Schmerzen, Funktionalität, Risikofaktoren, Compliance bezüglich der nichtmedikamentösen Prävention (s. Abschnitt „Anamnese und körperliche Untersuchung“), Gewicht und Größe,
- DXA-Kontrolle in der Regel nicht vor Ablauf von 2 Jahren,
- Bei einem deutlichen Knochendichteverlust am Gesamtfemur ($\geq 5\%$) innerhalb von 2 Jahren Anheben der Therapiegrenze für eine spezifische medikamentöse Therapie um 0,5 T-Werte,
- Laborkontrollen bei auffälligen oder grenzwertigen Erstbefunden oder begründetem Verdacht auf Änderungen,
- bei einer Größenabnahme von mehr als 2 cm oder akuten Rückenschmerzen erneute radiologische Abklärung zum Frakturausschluss.

Basistherapie und spezifische Pharmakotherapie

Wenn die Indikation für eine knochen-spezifische Therapie vorliegt, ist folgendes Monitoring zu empfehlen [3]:

- Überprüfung von patientenspezifischen Risikofaktoren, Schmerzen, Medikamentenverträglichkeit und Compliance alle 3 bis 6 Monate zu Beginn und dann 6- bis 12-monatlich,

- Kontrolle von Knochenstoffwechselparametern 3 bis 6 Monate nach Therapiebeginn bei Verdacht auf Compliance-/Resorptionsproblematik (s. Abschnitt „Labordiagnostik“),
- ausführliche Reevaluierung nach 2 Jahren mit DXA-Messung. Bei klinischen Hinweisen für eine Erkrankungsprogression (z. B. neue osteoporotische Frakturen) sofortige Reevaluierung durch geeignete Methoden (z. B. DXA, Labor, Röntgen).
- Zur Abschätzung des medikamentösen Therapieerfolgs sind Änderungen der Knochendichtemessungen nur bedingt tauglich. Ein Nichtanstieg der Knochendichte unter einer anti-resorptiven Medikation ist kein Hinweis für eine verminderte fraktursenkende Wirkung.
- Eine Überprüfung der Therapie ist jedoch zu erwägen bei:
 - deutlichem Abfall der Knochendichte ($\geq 5\%$) unter einer anti-resorptiven Therapie,
 - Auftreten von ≥ 2 osteoporotischen Frakturen innerhalb von 3 Jahren unter Therapie.
 - Allerdings ist der fehlende Therapieerfolg meist auf eine fehlende Compliance gegenüber einer oralen Therapie zurückzuführen; im Falle der Bisphosphonate ist dann ein Wechsel zu intravenösen Präparaten zu empfehlen.
- Fortsetzen der spezifischen Pharmakotherapie in Abhängigkeit von der Höhe des Frakturrisikos. Derzeit gibt es keine genügende Evidenz für oder gegen ein Pausieren der spezifischen Therapie nach Ablauf der Zeitdauer, für die in randomisierten Studien eine Fraktursenkung nachgewiesen wurde. Von einigen Experten wird für einzelne, mit Bisphosphonaten behandelten Patienten ein sog. 1- bis 5-jähriges „drug holiday“ nach 5-jähriger Therapie empfohlen, wenn z. B. das Frakturrisiko niedrig ist.

Fazit für die Praxis

- Die Krankheit Osteoporose und ihre Folgen werden in den nächsten Jahren aufgrund der demografischen Entwicklung und dem Rückgang der

Hormonersatztherapie-Anwendungen noch mehr in den Vordergrund rücken.

- **Inzwischen steht mit FRAX® ein validiertes Tool zur individuellen Beurteilung des Frakturrisikos zur Verfügung, das die DXA-Messung ergänzt.**
- **Neben den Basismaßnahmen der Primärprävention, die nicht zu vergessen sind, stehen heute viele verschiedene spezifische Therapieoptionen zur Verfügung, die eine auf die individuelle Patientin zugeschnittene, langfristige, ggf. staffelbare Behandlung erlauben.**

Korrespondenzadresse

PD Dr. P. Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Inselspital Bern
Effingerstr. 102, 3010 Bern
Schweiz
petra.stute@insel.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Stute gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB et al (2000) Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 15:721–739
2. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R (2009) Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 20:1131–1140
3. Dachverband Osteologie e.V. (2009) DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* 4:304–324
4. Johnell O, Kanis J (2005) Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 16(Suppl 2):S3–S7
5. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C et al (1992) Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 7:1005–1010
6. Melton LJ 3rd, Thamer M, Ray NF et al (1997) Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 12:16–23
7. Ceausu I (2010) Education and information: important tools in assessing the risks and prevention of osteoporosis fractures. *Climacteric* 13:530–533
8. Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) (2010) Osteoporose Prävention-Diagnostik-Behandlung. www.svgo.ch
9. o A (2010) Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 17:25–54 (quiz 55–56)
10. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al (2005) Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16:581–589
11. Leslie WD, Lix LM, Johansson H et al (2011) Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 22:839–847
12. Kanis JA, Hans D, Cooper C et al (2011) Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 22:2395–2411
13. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al (2013) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 24:23–57
14. Birkhaeuser M (2013) Prävention der postmenopausalen Osteoporose. *Gyn Endokrinol* 11:129–136
15. Wells GA, Cranney A, Peterson J et al (2008) Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* CD001155
16. Rizzoli R (2012) Bisphosphonates treatment in patients with osteoporosis. *Ther Umsch* 69:173–181
17. Wells G, Cranney A, Peterson J et al (2008) Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* CD004523
18. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA et al (2006) Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD005326
19. Ferrari S (2012) Behandlung der Osteoporose mit Denosumab. *Ther Umsch* 69:182–186
20. Lamy O (2012) Bone anabolic treatment with Teriparatide. *Ther Umsch* 69:187–191

Mammakarzinom

Wer meint, die Forschung käme bei der Therapie des Brustkrebs nicht voran, irrt. Auch wenn die Erfolge im Einzelnen klein sind, ist die Tumormedizin in den vergangenen 5 Jahren einen großen Schritt voran gekommen. Informieren Sie sich über die



kleinen und großen Fortschritte im Themenheft „Mammakarzinom“ der Zeitschrift *Der Onkologe* und lesen Sie mehr dazu in folgenden Beiträgen:

- Management der Axilla beim primär operablen Mammakarzinom
- Neoadjuvante Therapie beim Mammakarzinom
- Genexpressionssignaturen beim Mammakarzinom
- Bestrahlung der Mamma nach brusterhaltender Operation
- Indikationen zur Strahlentherapie beim lokal rezidierten Mammakarzinom
- Metastasiertes Mammakarzinom

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 36,- Euro zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221-345-4303
Fax: +49 6221-345-4229
E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 500 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren. Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed.